

LLOREDA CAMACHO & CO.**ABOGADOS**

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-085830- -00002-0000**

Fecha: 2015-01-27 16:17:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

JF

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-VIIV HEALTHCARE COMPANY - Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA". -Clase A01N 43/00 - Expediente número 14-085.830

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de noviembre de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **13864** en relación con el Título de la solicitud, la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador indica que el título no corresponde con el objeto de la solicitud ya que no especifica la materia que se pretende reivindicar. De esta forma, sugiere nombrar cada uno de los compuestos de interés y hacer las correcciones pertinentes.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL PARA VIH"

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, eliminando la referencia objetada. Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define las novedosas composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula I y rilpivirina con actividad antiviral para VIH, las cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, y ha sido modificada, eliminando la referencia a *efavirenz*, para restringir el alcance de la materia reclamada únicamente a la combinación del compuesto de fórmula I (dolutegravir) con rilpivirina.
- **Nueva Reivindicación 2:** corresponde con la reivindicación 2 del capítulo actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 3 y 4:** tienen como base las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas, y han sido modificadas, eliminando la referencia a *efavirenz* y *lamivudina*, para restringir el alcance de la materia reclamada.
- **Nueva Reivindicación 5:** corresponde con la reivindicación 6 del capítulo actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 6:** tiene como base la reivindicación 8 actualmente presentada, y ha sido modificada, eliminando la referencia a *efavirenz* y *lamivudina*, para restringir el alcance de la materia reclamada.
- **Nueva Reivindicación 7:** corresponde a una nueva reivindicación que define la proporción de dolutegravir con respecto a la rilpivirina y encuentra pleno sustento en el Ejemplo 1 de la página 28, líneas 20 a 25.

LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- **Nueva Reivindicación 8:** tiene como base la reivindicación 9 actualmente presentada, y ha sido modificada, eliminando la referencia a *efavirenz*, para restringir el alcance de la materia reclamada.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **3, 7 y 10** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de las composiciones farmacéuticas que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. **Claridad del Capítulo Reivindicatorio**

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no cumple con el requisito de claridad porque de la manera como se encuentra redactada la "composición farmacéutica" no se encuentran señaladas las cantidades de cada uno de los compuesto que en conjunto deben conformar realmente una combinación que genere una unidad funcional nueva con propiedades distintas. Se sugiere establecer la proporción de los ingredientes activos en términos de proporciones y/o relaciones entre activos que caracterizan la composición farmacéutica de interés".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que se han eliminado las referencias al compuesto efavirenz y se ha definido la composición farmacéutica únicamente en función del compuesto de fórmula I (dolutegravir) y rilpivirina.

Adicionalmente, el solicitante ha decidido añadir una nueva reivindicación (*Nueva Reivindicación 7*) al capítulo reivindicatorio, la cual define la proporción de los ingredientes activos dolutegravir y rilpivirina en la composición farmacéutica reclamada. Dicha reivindicación se lee como sigue:

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la proporción de dolutegravir a rilpivirina es de 1:2.

Es importante resaltar que, junto a la nueva reivindicación 7, las nuevas reivindicaciones 3 y 6 también definen los rangos de las cantidades de los compuestos que forman la composición farmacéutica. De esta manera, se logra restringir aún más el alcance de la combinación que se reclama en la presente invención.

A la luz de lo anterior, es evidente que la nueva reivindicación 1 define de manera clara y concisa los ingredientes activos que caracterizan la composición farmacéutica y las nuevas reivindicaciones dependientes 3, 6 y 7 establecen las proporciones y cantidades de dichos ingredientes. Con lo anterior, me permito manifestar que se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras cuando reclaman un kit-de-partes porque están definidos de forma imprecisa al no señalar las características técnicas esenciales del mismo (...). La reivindicación dirigida a proteger un kit-de-partes debe cumplir con un requisito esencial como es que el centro de la invención sea una combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos conocidos que provienen de preparaciones independientes para una finalidad terapéutica específica".*

Atendiendo a lo anterior y de conformidad con lo señalado en el numeral 4.1 del presente memorial, la reivindicación 9 (ahora nueva reivindicación 8) ha sido modificada de manera que ahora está dirigida a un kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y rilpivirina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En este sentido, la materia restringida se encuentra totalmente acorde con las disposiciones establecidas en la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Adicionalmente, sobre este particular me permito señalar que la reivindicación 10 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial.

En vista de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar composiciones farmacéuticas que incluyen dolutegravir y rilpivirina y que exhiben actividad antiviral para VIH. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. UNIDAD DE INVENCION

De acuerdo con el señor Examinador, la solicitud en cuestión no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a cuatro grupos inventivos *a priori* que comprenden características esenciales diferentes.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con las modificaciones señaladas en los numerales 4.1 y 4.2 del presente memorial, me permito señalar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido a proteger materia que comparte **un único concepto inventivo** y que por lo tanto cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000.

En efecto, el alcance de la presente invención ha sido restringido a una composición farmacéutica que comprende dolutegravir (compuesto de fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rilpivirina, y por lo tanto han sido eliminadas las posibles combinaciones adicionales, que incluían efavirenz y lamivudina, mencionadas en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado ante ese Despacho.

6. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicaciones 1 y 3 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US 2004/198739 (D1)** y **US 2009/318421 (D2)**, de los cuales el documento D1 se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona medianamente versada en la materia, basándose en las posibles combinaciones de las composiciones sugeridas en el documento D1, que incluyen efavirenz, lamivudina y rilpivirina, podría "*adicionar*" a tales composiciones otros agentes antivirales como dolutegravir, el cual se encuentra sugerido en el documento D2. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de las reivindicaciones 1 y 3 de la solicitud.

En este sentido, primero me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado que se anexa al presente memorial ya no incluye la reivindicación 3, de conformidad con lo señalado en el numeral 4.1 del mismo memorial. Por lo tanto, la evaluación del nivel inventivo pasa a enfocarse únicamente en la reivindicación 1. Asimismo, dicha reivindicación quedó específicamente dirigida a una composición farmacéutica que incluye la combinación de los compuestos de fórmula I (dolutegravir) y rilpivirina, por lo que la evaluación a la luz de los agentes antivirales efavirenz y lamivudina también queda descartada.

Ahora bien, **en referencia al nivel inventivo de la reivindicación 1 de la presente solicitud, me permito señalar que las enseñanzas de los mencionados documentos D1 y D2 solas o en combinación, de ninguna manera sugieren la composición farmacéutica revelada en la solicitud de patente en cuestión, más aun teniendo en cuenta la restricción realizada en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con el presente memorial.**

Por lo tanto, con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

6.1. La combinación de los agentes antivirales en la composición farmacéutica reclamada de ninguna manera puede ser derivada de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador, el documento D1 efectivamente presenta inhibidores de la replicación del virus del VIH de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas correspondientes, en donde se contemplan principios activos en combinación tales como efavirenz, lamivudina y rilpivirina. Sin embargo, el documento D1 menciona centenas de derivados de pirimidinas que actúan como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, y en ninguna instancia divulga el uso del compuesto dolutegravir como agente antiviral preferido.

Por otro lado, el documento D2 describe alrededor de 200 compuestos que actúan como inhibidores de la VIH integrasa, incluyendo dolutegravir, y es así como me permito concluir que ninguno de los dos documentos divulga información específica sobre la combinación de la composición farmacéutica de la presente invención (dolutegravir + rilpivirina).

De acuerdo a lo anterior, **me permito manifestar que una persona versada en la materia no se vería motivada a simplemente agregar o combinar agentes antivirales sin antes encontrar alguna sugerencia en el arte previo.** Al no existir mención sobre la posible combinación de dolutegravir con otros agentes antivirales, tales como rilpivirina, la persona versada en la materia no tendría la motivación académica para llegar al objeto reclamado en la reivindicación 1 de la presente invención.

Respecto a la gran cantidad de compuestos divulgados en **ambos** documentos, la persona versada en la materia muy bien podría escoger cualquier agente antiviral inhibidor de la VIH integrasa ya que no existe en el estado de la técnica previo algún indicio que favorezca dolutegravir como el componente preferido.

Por lo tanto, es innegable que dada su limitada divulgación y la falta de indicios sobre la específica combinación de la presente invención, el documento D2 **no puede motivar** a que una persona versada en la materia utilice dolutegravir junto a rilpivirina para generar una composición farmacéutica con actividad antiviral contra el VIH.

Incluso, si hubiese alguna motivación en el documento D2 para llevar a cabo dicha combinación, es evidente que ésta no brinda ni asegura ninguna expectativa de éxito. Es decir, no existe ninguna divulgación en el estado de la técnica anterior que motive a combinar dolutegravir y rilpivirina y que asegure una actividad inhibitoria satisfactoria.

Ahora bien, me permito resaltar ante ese Despacho que para una persona versada en la materia es de conocimiento general que, al momento de combinar agentes activos en una composición farmacéutica, la interacción de las moléculas no sólo puede proveer un efecto farmacéutico sorprendente e inesperado sino también puede resultar en un efecto potencialmente perjudicial para el paciente.

A partir de lo anterior, es claro que la persona medianamente versada en la materia tampoco se vería motivada a combinar el compuesto dolutegravir con algún otro medicamento esperando lograr alguna mejoría en la eficacia farmacológica. Similarmente, no habría motivación para combinar dichos agentes sin tener referencia alguna en el arte previo sobre los posibles efectos, tanto positivos como negativos, que resultarían con la interacción de las correspondientes moléculas.

Ahora bien, es importante preguntarse: **¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera combinar los agentes antivirales de D1 y D2 de manera que se obtuviera la específica combinación de dolutegravir y rilpivirina y no otro tipo de composición farmacéutica?**

En este sentido, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando ingredientes activos de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, los cuales combina de forma que permiten constituir la materia reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud. Dichas selecciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas selecciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas combinaciones de agentes antivirales resuelven el problema planteado. Sin embargo, esta específica información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Consecuentemente, **las enseñanzas del documento citado D1 en combinación con las enseñanzas del documento D2 no podría llevar de ninguna manera a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera la composición farmacéutica reclamada en la presente solicitud, especialmente como es definida dentro del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.**

6.2. La composición farmacéutica reclamada presenta un efecto técnico sorprendente dado que presenta una nueva y efectiva alternativa terapéutica para el tratamiento de VIH.

En primer lugar y de una manera respetuosa me permito llamar la atención de ese despacho sobre el análisis realizado como parte del concepto técnico realizado, específicamente en relación con el análisis de los resultados de la actividad antiviral de la composición farmacéutica de la invención. De acuerdo con lo estipulado por el señor Examinador, *"la presencia de dolutegravir en dicha composición no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud, ya que no presentan propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano"*.

No obstante, tal y como se desprende de los resultados experimentales divulgados en el artículo científico: Leporrier, J. et al.; *Association of dolutegravir and rilpivirine, enhanced by foscarnet inductions, in effective salvage antiretroviral therapy*; Journal of Clinical Virology; Mayo 6, 2014 (Anexo al presente memorial), la combinación consistente de dolutegravir y rilpivirina, en combinación con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, constituye un *"tratamiento de rescate tolerado, efectivo e inusual, que permite una respuesta virológica mantenida por primera vez en 23 años de la infección por VIH (...)"*. De acuerdo con el artículo, este es el primer caso donde se observa la efectividad y tolerancia a largo plazo de la combinación farmacéutica de dolutegravir y rilpivirina en un paciente que exhibe falla virológica múltiple bajo terapias de combinación antiretroviral.

Si bien la memoria descriptiva de la presente invención menciona que, dentro de los resultados satisfactorios, se encontró que el compuesto de fórmula I es aditivo y sinérgico con varios agentes con actividad inhibitoria de la transcriptasa inversa, los resultados del artículo de Leporrier et al. justamente exponen el efecto técnico mejorado y sorprendente atribuido a la presente invención. De esta manera, es claro que la composición farmacéutica revelada en la solicitud de patente en cuestión permite, luego de 60 semanas de tratamiento: a) reducir y mantener los niveles de la carga viral plasmática del ARN de VIH por debajo del límite inferior de cuantificación de 40 copias/mL, y b) permitir el incremento de +233 células CD4+ por mm³.

En este sentido y de acuerdo con lo anterior, me permito resaltar que no es correcta la afirmación del señor Examinador al declarar que la composición farmacéutica de la invención no presenta ningún efecto técnico sorprendente o mejorado. Por el contrario, dicha combinación de dolutegravir y rilpivirina ofrece ventajas terapéuticas adicionales sobre las composiciones farmacéuticas actualmente conocidas en el estado de la técnica con actividad antiviral para el VIH, debido a que dicha novedosa composición representa una potente y tolerada alternativa en el tratamiento de infección por VIH, e inclusive en el tratamiento de pacientes que presentan múltiple resistencia genotípica a medicinas antiretrovirales.

Habiendo ya establecido la ventaja conferida por la composición farmacéutica de la presente invención, me permito resaltar que **la persona versada en la materia, a la luz de la información divulgada en los documentos D1 y D2, no habría tenido ninguna expectativa razonable para obtener con éxito los efectos sorprendentes atribuidos a la combinación de dolutegravir y rilpivirina.**

En realidad, la persona versada en la materia no tendría conocimiento acerca de qué efecto se obtendría con la combinación de dos agentes retrovirales con actividad inhibitoria de la transcriptasa inversa y de la integrasa del VIH. Sin ninguna referencia en los documentos del arte previo, la persona versada en la materia no podría predecir una combinación farmacéutica exitosa que además incluya los resultados inesperados y ventajosos descritos anteriormente.

Ahora bien, el señor Examinador afirma que la invención *"no proporciona sustento técnico válido para comprobar que la composición reclamada (...) presenta una mejoría técnica superior demostrada en comparación con las posibles composiciones ya sugeridas en el estado del arte"*. A este respecto, el señor Examinador adicionalmente declara que *"cuando se realizó la revisión detallada de la descripción (...) no se puede observar una composición farmacéutica en particular que cumpla con los criterios de identificación de los compuestos que hacen parte de la misma y las cantidades tanto de los principios activos como de los posibles excipientes (...)"*.

En vista de lo anterior, muy respetuosamente me permito asegurar que tal afirmación no es razonable ya que la memoria descriptiva no sólo está dirigida a tratamientos para la infección por VIH sino que también detalla las características de las combinaciones y composiciones farmacéuticas que se pretenden reclamar (*ver págs. 4, 11, 12 a 15, 17, 19 y 20 del capítulo descriptivo*). De esta forma, la descripción incluye información y detalles sobre: a) el nombre de los compuestos químicos de las composiciones (*pág. 6*), b) la naturaleza de las sales farmacéuticamente aceptadas (*pág. 7*), c) las dosis sugeridas para las combinaciones y composiciones (*pág. 22*), d) los ingredientes activos (*pág. 23*), e) la presentación y posibles vías de administración (*págs. 24 a 28*), y f) el ejemplo estudiado para la composición de preferencia (*págs. 29 a 32*).

Asimismo, los resultados del artículo anexo al presente memorial complementan la materia reclamada en la memoria descriptiva y presentan sólida evidencia de la ventaja o mejoría inesperada atribuida a la combinación de dolutegravir y rilpivirina. Con lo anterior, me permito declarar ante ese Despacho que la presente combinación farmacéutica constituye una alternativa que soluciona el problema técnico de ofrecer composiciones farmacéuticas con actividad antiviral para VIH satisfactoria y novedosa.

De esta manera, **se descarta cualquier indicio de obviedad en la composición farmacéutica de dolutegravir y rilpivirina, demostrando el inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.**

Finalmente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 la composición farmacéutica que es objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dicha combinación de dolutegravir y rilpivirina brindaría una sorprendente y efectiva mejora a la actividad antiviral para VIH, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar la composición farmacéutica que comprende dolutegravir y rilpivirina, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citados, se estableció de manera incontrovertible que dicha combinación farmacéutica con actividad antiretroviral para VIH, la cual es objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **33** y **34** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**, y
- ii) Copia del artículo: Leporrier, J. et al.; *Association of dolutegravir and rilpivirine, enhanced by foscarnet inductions, in effective salvage antiretroviral therapy*; Journal of Clinical Virology; Mayo 6, 2014.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



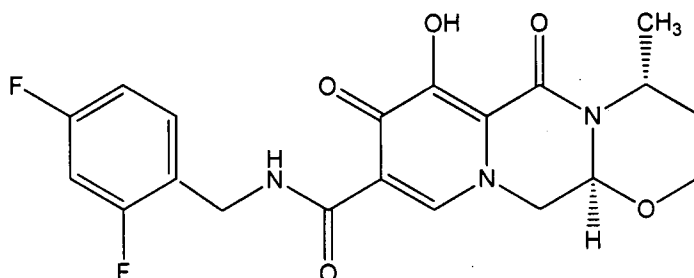
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I):

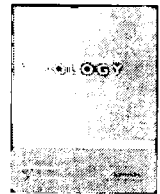
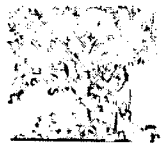


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rilpivirina o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) es la sal sódica.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde la cantidad de un compuesto de fórmula (i) es 20-300 mg, y la cantidad de rilpivirina es 20-300 mg.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rilpivirina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable de los mismos.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) es la sal sódica.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, donde la cantidad de un compuesto de fórmula (I) es 20-300 mg, y la cantidad de rilpivirina es 20-300 mg.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la proporción de dolutegravir a rilpivirina es de 1:2.
8. Un kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y rilpivirina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de una infección de VIH.



Case Report

Association of dolutegravir and rilpivirine, enhanced by foscarnet induction, in effective salvage antiretroviral therapy



Jeremie Leporrier^a, Manuel Etienne^{a,b,c}, Claire Chapuzet^a, Gilles Peytavin^{d,e},
Stephane Bord^a, Françoise Borsa-Lebas^a, François Caron^{a,b,c}, Jean-Christophe Plantier^{b,c,f},
Thomas Mourez^{b,c,f,*}

^a Rouen University Hospital, Department of Infectious Diseases, F-76000 Rouen, France

^b Normandy University, France

^c University of Rouen, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Research group on antimicrobial agents and microorganisms (GRAM, EA 2656), F-76000 Rouen, France

^d APHP, Clinical Pharmacokinetic Department, CHU Bichat-Claude Bernard, F-75018 Paris, France

^e Paris 7 University, IAME, Inserm UMR 1137, F-75018 Paris, France

^f Rouen University Hospital, Associate Laboratory of the National Reference Center for HIV, F-76000 Rouen, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 March 2014

Received in revised form 5 May 2014

Accepted 6 May 2014

Keywords:

Dolutegravir

Rilpivirine

Foscarnet

HAART

Salvage therapy

HIV-1

ABSTRACT

We report the case of a multi-experienced patient, infected with an HIV-1 strain, with selected multiple resistance mutations. We designed a novel well-tolerated and effective rescue treatment including dolutegravir, rilpivirine, and foscarnet, allowing a 60-week sustained virological response for the first time in 23 years of HIV infection.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Why this case is important

The advent of new and effective antiretroviral drugs has been a major contribution in the treatment of HIV infected patients in recent years, allowing achievement of undetectable HIV plasma viral load (pVL) in the majority of patients in high-income countries.

Nevertheless, the situation remains critical for some HIV patients followed for many years who experienced multiple lines of treatment, and whose virus selected multiple resistance mutations. Therapeutic options are scarce for these patients, and unconventional associations, which have to be effective and well tolerated, need to be evaluated.

We report the case of a multi-experienced patient, whose poor adherence and successive lines of treatments led to selection of

a highly resistant virus. We designed a well-tolerated effective and unusual rescue treatment, allowing a sustained virological response for the first time in 23 years of HIV infection. This is the first observation showing the long-term effectiveness and tolerance of a combination consisting of dolutegravir and rilpivirine in combination with NRTIs.

2. Case description

A 23-year-old man of African origin, contaminated via mother-to-child transmission in 1990, with HIV-1 group M subtype A (determined by sequencing the genes coding reverse transcriptase, protease, integrase, gp41 and V3 loop of gp120), has been successively followed at Rouen University Hospital in the pediatric ward and the infectious diseases department, and also by his general practitioner. Since 1992, he has been treated with 21 different lines of antiretroviral regimen associating zidovudine (ZDV), lamivudine, emtricitabine, didanosine (ddI), abacavir (ABC), tenofovir, nevirapine, efavirenz (EFV), nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir, darunavir, enfuvirtide and raltegravir (RAL). Poor adherence to treatment was objectified by absence of virological

* Corresponding author at: Laboratoire de Virologie, Institut de Biologie Clinique, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen, France. Tel.: +33 232881 462; fax: +33 232 880 430.

E-mail addresses: Thomas.Mourez@univ-rouen.fr, thomas.mourez@chu-rouen.fr (T. Mourez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.05.004>

1386-6532/© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

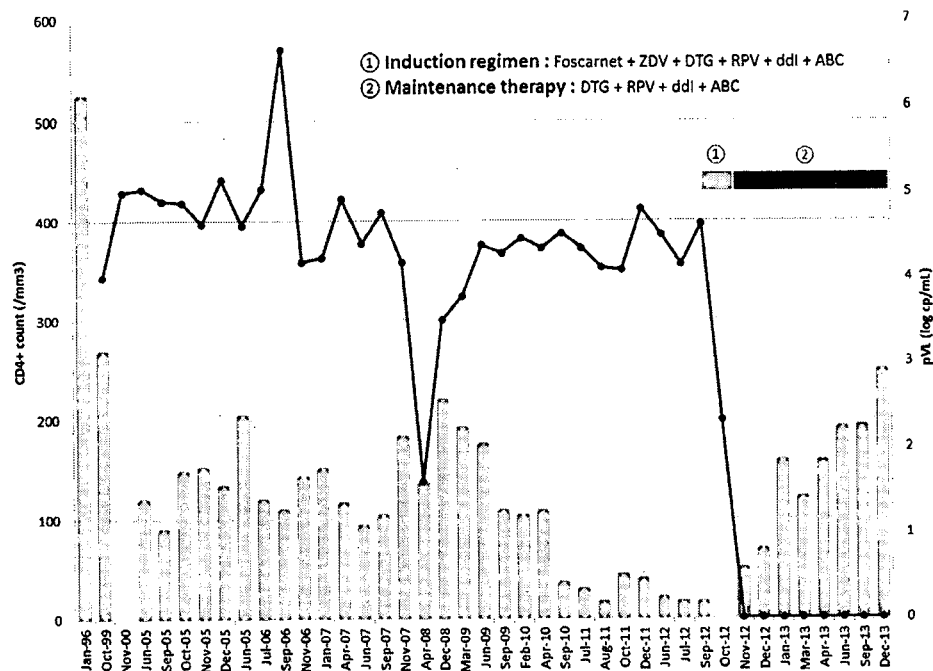


Fig. 1. Plasma viral load and CD4 count follow-up from January 1996 to 2013. From 1992 to September 2012, the patient experienced 21 different lines of antiretroviral regimen associating zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC), didanosine (ddI), abacavir (ABC), tenofovir (TDF), nevirapine (NVP), efavirenz (EFV), nelfinavir (NFV), fosamprenavir (fAPV/r), lopinavir (LPV/r), darunavir (DRV/r), enfuvirtide (ENF) and raltegravir (RAL). We observed few significant responses, due to lack of adherence to treatment and to major resistance mutations. At baseline of the foscarnet-based induction therapy, the virus was resistant to ZDV, 3TC, FTC, stavudine (D4T), atazanavir (ATV/r), DRV/r, FPV/r, indinavir (IDV/r), LPV/r, NFV, saquinavir (SQV/r), tipranavir (TPV/r), ENF, maraviroc (MVC), RAL and elvitegravir (EVG). Other resistance mutations were also archived, preventing the use of NVP, EFV, and etravirine (ETR). The gray bar (1) represents initiation of antiretroviral therapy associating foscarnet, ZDV, DTG, RPV, ABC and ddi for 19 days in order to rapidly decrease HIV-RNA pVL and to prevent occurrence of resistance mutation to RPV and DGV. The black bar (2) represents maintenance therapy with arrest of foscarnet and ZDV. Sixty weeks after initiation of this unusual regimen, HIV RNA pVL remained below the lower limit of quantification of 40 copies/mL, and gain in CD4+ cells was evaluated at +233 CD4+ cells/mm³.

response (Fig. 1), and led to selection of multiple resistance mutations identified by 17 consecutive genotypic resistance analyses from 2000 to 2012. Lack of virological response to antiretroviral therapy resulted in degraded immune balance (Nadir = 15 CD4+ T cells/mm³, Fig. 1) explaining the occurrence of various opportunistic infections ranked C3 according to the WHO classification. Between June and August 2012, the occurrence of three episodes of recurrent febrile pneumonia motivated three successive hospitalizations.

Subsequently, introduction of salvage antiretroviral treatment was decided. Since this salvage therapy required long-term hospitalization of the patient, and as it was potentially toxic, we ensured the active participation and adherence of the patient to his treatment before its introduction. To this end, family group psychotherapy was conducted to improve the patient's psychological well-being, which was a major underlying cause of his non-adherence to antiretroviral treatment. The patient also received repeated adherence counseling before and after initiation of therapy. After analysis of his former resistance genotypes according to ANRS algorithm (www.hivfrenchresistance.org), only a few combinations of nucleosidic reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) were effective, and prior resistance mutations allowed virtually no option among available third agents. Entry inhibitors could not be used due to infection with a virus using the CXCR4 co-receptor. Resistance to former treatments, and the high value of the plasma viral load (pVL = 4.63 log₁₀ copies/mL) led us to consider a two-step highly active antiretroviral combined therapy (HAART). In order to avoid selection of additional resistance mutations, we aimed to induce a rapid drop in pVL at the beginning of treatment. We decided to introduce short-term intravenous therapy with foscarnet, as previously described in the literature [1,2]. Foscarnet is a small molecule which is active in diverse viruses such as

cytomegalovirus (CMV), but also HIV and which can penetrate deep reservoirs [1]. Reverse transcriptase genotyping analysis showed D67N, K70R, T215Y and K219Q pre-existing thymidine-associated mutations (TAMs). As presence of these TAMs has been suggested as enhancing virological response to foscarnet, we also administered ZDV to maintain these TAMs [2]. Finally, we started induction treatment with foscarnet (80 mg/kg twice daily, intravenously), ZDV (300 mg twice daily, per os), a combination of ABC (300 mg twice daily), ddi (400 mg once daily), rilpivirine (RPV) (25 mg once daily), and dolutegravir (DTG) (50 mg twice daily). Choice of rilpivirine was motivated by pre-existing mutations (V90I, K101HQ, V106A and G190A) that conferred resistance to all other non-nucleosidic reverse transcriptase inhibitors. Choice of dolutegravir was motivated by pre-existing V151I and N155H mutations that conferred resistance to RAL, and by absence of cross resistance with other integrase inhibitors, which allowed use of DTG as demonstrated in the VIKING study [3]. As it was not commercialized at initiation of the treatment, DTG was obtained through single patient access of a new investigational drug, after obtaining an early access program.

Three weeks after initiation of the salvage regimen, pVL fall below the lower limit of quantification of 40 copies/mL, down from 4.46 log₁₀ copies/mL (Fig. 1). Foscarnet and ZDV were stopped after 19 days due to onset of fever and reversible renal toxicity, and the regimen associating ABC, ddi, RPV, and DTG was continued as maintenance treatment. Due to concerns of potential deleterious pharmacokinetic interactions and to check the patient's adherence, antiretroviral trough plasma concentrations (C_{min}), collected 12 h and 24 h after the last drug intake, were determined using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (UPLC-TQD Acquity® Waters) as described, with some modifications [4]. Based on eight samples collected during 1 year follow-up, C_{min} of DTG and RPV were 7740 ng/mL (IQR = 6343–9685) and 100 ng/mL

(IQR = 66–119) and with variability at 29% and 43%, respectively. Sixty weeks after initiation of this unusual treatment, CD4 counts increased dramatically from 15 to 248/mm³, and a sustained virological response, checked at weeks 12, 24, 48 and 60 was then demonstrated.

3. Other similar and contrasting cases in the literature

Our case is unique in that this is the first report showing the long-term effectiveness and tolerance of a combination consisting of dolutegravir and rilpivirine, in combination with NRTIs, in a patient exhibiting multiple virological failure under combined antiretroviral therapies.

4. Discussion

This is the first observation showing the long-term effectiveness of DTG and RPV combined with NRTIs after foscarnet induction in a multi-experienced HIV infected patient. The two-step regimen designed for this patient also validates the use of a combination of foscarnet and ZDV for the induction of rescue therapies, as previously but rarely described [2,5,6]. In this case, the presence of archived TAMs may have been beneficial to treatment response as previously reported in a limited number of patients [2]. Due to adverse effects, foscarnet and ZDV combination was interrupted 19 days after initiation of treatment. Nevertheless, it certainly contributed to inducing a rapid decrease in pVL, in addition to the rapid response rate usually observed with integrase strand transfer inhibitors [7,8]. Subsequently, this rapid drop may have helped to prevent resistance mutations to one of the last lines of potentially effective treatment [9].

The unique association of DTG and RPV in addition to ABC and ddI was extremely well tolerated at both clinical and biological levels. At initiation of treatment in 2012, few data were available on the potential interactions between DTG and RPV, which might lead to toxicity or virological failure due to pharmacokinetic interactions [10]. Nevertheless, like RAL, DTG is mostly metabolized via the UGT1A1 enzyme, so no severe interference with the other drugs was expected. This statement was demonstrated by Ford et al. [11] few months after. RPV concentrations were within therapeutic concentrations, as described in the summary of product characteristics (SPC) of RPV [12]. DTG concentrations were slightly higher than normal concentration as described in the SPC of DTG, which might confer it high inhibitory quotient [13]. This might be explained by a polymorphism in drug-metabolizing enzymes. Some UGT1A1 genotypes confer poor dolutegravir metabolism compared to subjects with normal metabolism that increase concentrations of DTG. In the present case, good long-term tolerance of this association, together with effective concentrations of the drugs, helped to confirm the usefulness of this regimen which associated these two novel molecules.

In conclusion, association of DTG and RPV, in addition to effective drugs, may represent a potent and well-tolerated alternative in the treatment of HIV infection, even in multi-treated patients presenting multiple genotypic antiretroviral drug resistance.

Funding

We thank the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites (ANRS), and Rouen University Hospital for their financial support.

Competing interests

None declared.

Ethical approval

Not required.

Acknowledgment

We are grateful to Nikki Sabourin-Gibbs for her critical reading of the manuscript.

References

- [1] Canestri A, Ghosn J, Wirden M, Marguet F, Ktorza N, Boubezari I, et al. Foscarnet salvage therapy for patients with late-stage HIV disease and multiple drug resistance. *Antivir Ther* 2006;11(5):561–6.
- [2] Charpentier C, Laureillard D, Sodqi M, Si-Mohamed A, Karmochkine M, Belec L, et al. Foscarnet salvage therapy efficacy is associated with the presence of thymidine-associated mutations (TAMs) in HIV-infected patients. *J Clin Virol* 2008;43(2):212–5.
- [3] Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;207(5):740–8.
- [4] Jung BH, Rezk NL, Bridges AS, Corbett AH, Kashuba AD. Simultaneous determination of 17 antiretroviral drugs in human plasma for quantitative analysis with liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2007;21(10):1095–104.
- [5] Stegmann S, Manea ME, Charpentier C, Damond F, Karmochkine M, Laureillard D, et al. Foscarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure. *J Clin Virol* 2010;47(1):79–81.
- [6] Boutolleau D, Canestri A, Burrel S, Wirden M, Seang S, Clavel-Orsorio C, et al. Emergence of cytomegalovirus resistance to foscarnet in a patient receiving foscarnet salvage therapy for multidrug-resistant HIV infection. *J Clin Virol* 2012;54(2):194–6.
- [7] van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12(2):111–8.
- [8] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381(9868):735–43.
- [9] Todesco E, Sayon S, Fourati S, Tubiana R, Simon A, Ktorza N, et al. Highly multidrug-resistant HIV: clonal analysis and therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(12):2882–9.
- [10] Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, et al. Lack of pharmacokinetic (PK) interaction between rilpivirine and the integrase inhibitors dolutegravir and S/GSK1265744. In: 52nd interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC). 2012.
- [11] Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(11):5472–7.
- [12] EDURANT (Rilpivirine). Full prescribing information. Titusville, NJ: Jannsen Therapeutics; 2011.
- [13] TIVICAY (dolutegravir). Full prescribing information. North Carolina: V Health-care; 2013.